Aus der Kantonalen Kinderklinik Aarau (Chefarzt: PD Dr. TH. BAUMANN)

Familiärer Morbus Addison

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der gesamten Heilkunde

der Medizinischen Fakultät der Universität

Basel

vorgelegt von

Fritz Nöthiger

aus Strengelbach AG

1967

1966

Buchdruckerei J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.

Von der Medizinischen Fakultät Basel auf Antrag von

Prof. Dr. A. HOTTINGER

genehmigt.

Tag der Promotion: 29. Juni 1966

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Sonderdruck

aus Zeitschrift für Kinderheilk., Bd. 99, Heft 1, S. 14—32 (1967)

Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York

Zeitschrift für Kinderheilkunde 99, 14—32 (1967)

Familiärer Morbus Addison

Fritz Nöthiger

Kinderklinik des Kantonsspitals Aarau (Schweiz)
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. Th. Baumann)

Eingegangen am 26. September 1966

Wir beobachteten kürzlich eine chronisch-idiopathische Insuffizienz der Nebennierenrinden bei je drei Kindern von zwei blutsverwandten Familien (Abb. 1). Wir möchten dieses gehäufte Vorkommen des Morbus Addison dazu benützen, gewisse klinische Probleme der chronischen Nebenniereninsuffizienz im Kindesalter und besonders deren Heredität zu besprechen.

Kasuistik

Familie G. (Fälle 1—3) (Abb. 1, Tabelle 1 u. 3).

Eltern gesund, keine Blutsverwandtschaft nachweisbar. Keine Aborte. Von den insgesamt 13 Kindern sind 3 auswärts gestorben, wovon 2 wahrscheinlich an einem Morbus Addison (Fälle 1 u. 2).

Das achte Kind der Familie (Josefine) kam weiß-asphyktisch auf die Welt und starb 20 min später an Apnoe. In Tabelle 1 sind Alter und Entwicklungsdaten der lebenden Kinder wiedergegeben. Die ACTH-Teste fielen normal aus außer bei Fall 3

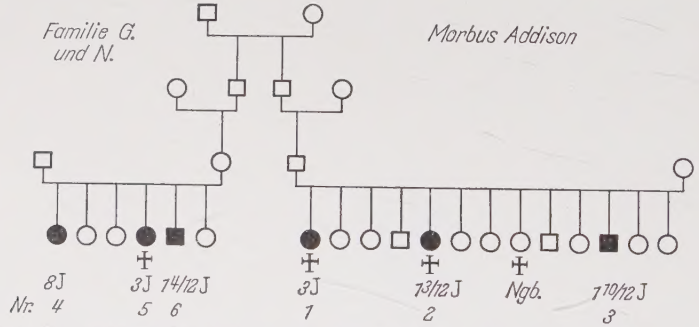

Abb. 1. Stammbaum der zwei untersuchten Familien mit familiären Morbus Addison

(Abb. 1 = Gerhard, Tabelle 1). Beim dritten Kind (Rita) ergab die klinische Untersuchung einige Pigmentflecken sowie eine leichte Vergrößerung der Klitoris (1,5 cm lang), welche angeblich seit dem Kleinkindesalter bestand. Dieses Mädchen litt außerdem an orthostatischen Kollapszuständen.

Fall 1 (Maria, geb. 17. 5. 1948):

Zangengeburt wegen absinkenden Herztönen. Geburtsgewicht 4360 g. In den ersten Wochen gelegentlich Durchfall und etwas Erbrechen. Normale Entwicklung. Seit Februar 1951 wurde eine verstärkte Pigmentierung an den Armen und Händen

beobachtet. Während einigen Wochen vor dem Exitus war das Kind auffallend müde und hatte blaue Lippen. Am 11. 5. 1951 starke Angina und Mittelohrentzündung. Behandlung mit Penicillin. Am folgenden Morgen wurde das Kind kollabiert und mit schnappender Atmung aufgefunden und verstarb wenige Minuten darnach.

Fall 2 (Margrit, geb. 28. 4. 1954):

In den ersten Monaten häufig Fieber. Im Alter von 3 Monaten Pneumonie, mit 8 Monaten Angina, mit 11 Monaten Mumps. Normale Entwicklung. Seit dem Frühjahr 1955 zunehmende Pigmentierung im Gesicht. Am 14. 7. 1955 akute Erkrankung mit Fieber und Angina. Am folgenden Tag Kreislaufschwäche und starkes Erbrechen. Am Abend des 16. 7. 1955 wurde das Kind mit Verdacht auf Meningitis oder Poliomyelitis hospitalisiert.

Befunde bei Eintritt in die Medizinische Klinik des Kantonsspitals Luzern[1]: Reduzierter Allgemeinzustand, Temperatur 38,2°C, Puls 165/min, Blutdruck 80/25 mm Hg! Verminderter Hautturgor, schwaches Fettpolster, auffallende generalisierte Muskelhypotonie, vergrößerte Halslymphknoten.

Laborbefunde: Hämoglobin 80%, Leukocyten 24200 mit Linksverschiebung, 1% Eosinophile, 54,5% Lymphocyten. Mikrosenkung 75/80 mm. Urin: Eiweiß und Zucker: Spur. Im Sediment mäßig viele granulierte Cylinder, vereinzelte ausgelaugte Erythrocyten und Leukocyten. Liquor o. B. Thoraxröntgenbild normal.

Behandlung mit Glucose-Kochsalzinfusionen (1:1), Noradrenalin und Stimulantien, Penicillin, Streptomycin sowie Cortison (100 mg). Trotz dieser Behandlung verstarb das Kind wenige Stunden nach Spitaleintritt mit den klinischen Diagnosen: Angina follicularis, Dystrophie und Exsiccose, Hirnödem (?), metastatische Nephritis (?). Pathologisch-anatomisch bestand ein Hirnödem und eine Verfettung von Nieren und Leber. Keine Histologie der Nebennieren.

Fall 3 (Gerhard, geb. 13. 10. 1961):

Normale Schwangerschaft. Geburtsgewicht 4000 g, Länge 53 cm. In der ersten Lebenswoche Erbrechen. In der folgenden Zeit normale Entwicklung. Im Alter von 6 Monaten Durchfall, einige Tage später Fieber, mühsame Atmung, Husten und Erbrechen.

1. Hospitalisation Kinderklinik Aarau vom 2. 5. bis 1. 6. 1962 (J.-Nr. 629/62).

Diagnose: Bronchopneumonie rechts, Otitis media acuta links, floride Rachitis.

Eintrittsbefunde: Reduzierter Allgemeinzustand. Temperatur 40,9°C, Puls 164/min, schwach, Gewicht 7,0 kg. Kraniotabes, Muskelhypotonie, bei der Durchführung einer Lumbalpunktion leichter Kollapszustand. Blutbild unauffällig.

Verlauf: Unter Behandlung mit Chloramphenicol und Celbenin verschwanden Fieber und Erbrechen in wenigen Tagen.

Nach Spitalentlassung fiel der Knabe durch seine halonierten Augen und sein schlechtes Aussehen auf. Im Winter 1962/63 drei Mittelohrentzündungen. Ungefähr seit Ende des 1. Lebensjahres beobachtete die Mutter eine verstärkte Hautpigmentierung, besonders an den Händen. Bei einer kinderärztlichen Kontrolle fand man ein Hämoglobin von 58% und eine Eosinophilie von 8,5% auf 14700 Leukocyten; im Stuhl Ascarideneier. Die körperliche und psychomotorische Entwicklung und der Appetit blieben unauffällig. Am 30. 7. 1963 plötzlicher Fieberanstieg bis 40,3°C, antibioticaresistente Angina lacunaris, anhaltendes Erbrechen und dünne Stühle.

2. Hospitalisation Kinderklinik Aarau vom 2. 8. bis 12. 10. 1963 (J.-Nr. 1176/63).

Diagnose: Idiopathischer Morbus Addison.

Eintrittsbefunde: $1^{10}/_{12}$jähriger Knabe in reduziertem Allgemeinzustand, mäßige Exsiccose. Gewicht 10,1 kg, Länge 87 cm, Temperatur 38,6°C, Puls 160/min,

[1] Herrn Dr. W. Pulver, Chefarzt, danken wir bestens für die Überlassung der Krankengeschichte.

Tabelle 1. *Befunde bei Familie G. ACTH : zweimal 20 E/24 Std i.m. als Cortrophin-Z®*

Name	Alter in Jahren	Geschlecht	Klinische Befunde	Gewicht in kg	Größe in cm		17-Ketosteroide mg/24 Std	17-Hydroxysteroide mg/24 Std	Eosinophile pro mm³
Vater	47	♂	gesund	77	175		20,6	5,6	
Mutter	39	♀	gesund	65	166		28,4	2,4	
							18,0	4,5	
Kinder:									
Maria	3 †	♀	*M. Addison*	—	—		—	—	—
Olivia	$14^{5}/_{12}$	♀	gesund	45,3	156		11,4	1,7	
							5,8	1,9	125
						ACTH	16,1	18,2	2
						↓	29,8	16,3	
						↓	20,2	10,1	
Rita	$13^{3}/_{12}$	♀	gesund Klitorishyperplasie	36	148		10,4	3,7	400
						ACTH	14,9	14,3	25
						↓	18,8	19,7	
						↓	37,8	46,0	
Josef	$12^{2}/_{12}$	♂	gesund	32	140		6,2	2,8	
Bernadette	$11^{2}/_{12}$	♀	gesund	30	139		4,2	0,7	
							2,9	3,8	37
						ACTH	20,8	17,6	0
						↓	28,6	7,2	
						↓	27,0	10,8	

Margrit	† $1^3/_{12}$	♀	*M. Addison*						
Alice	$8^1/_{12}$	♀	gesund	21	122		5,1	0,7	
							13,5	0,2	1012
						ACTH	10,0	2,4	203
						↓	14,9	17,0	
							13,1	6,4	
Josefine	neugeb. †	♀	weiße Asphyxie	3,5	—		—	—	—
Pius	5	♂	gesund	17,8	102		2,2	0,7	
							2,7	1,1	103
						ACTH	5,4	1,8	0
						↓	5,8	12,2	
							19,9	8,5	
Monika	3	♀	gesund	14,5	93		4,5	1,8	
Gerhard	$1^{10}/_{12}$	♂	*M. Addison*	10,4	87		3,1	0,8	
							2,6	1,2	190
						Metopiron	2,8	0,8	270
						1,5 mg/die	4,0	0,7	
							2,1	1,8	
							1,9	0,6	706
						*ACTH	1,7	0,8	830
						↓	1,1	1,4	
							1,9	0,8	
						**	1,2	0,3	
Irma	1	♀	gesund						
Adelheid	neugeb.	♀	gesund						

* Prednisonbehandlung 1 Tag vor dem Test abgesetzt, NaCl 4 g täglich während der gesamten Versuchsperiode.
** Unter Substitutionstherapie.

Blutdruck 80/50 mm Hg. Leicht verstärkte Hautpigmentierung an Stirn, Armen, Händen und Mamillen. Tonsillen geschwollen, von schmierigen Belägen bedeckt. Vergrößerte cervicale und inguinale Lymphknoten. Thoraxorgane unauffällig. Abdomen eingefallen. Ausgeprägte Muskelhypotonie.

Laborbefunde: Hämoglobin 83%, Erythrocyten 4,1 Mill./mm³, Leukocyten 17700 mit 12% Stabkernigen, 2% Eosinophilen. Mikrosenkung 53 mm in 2 Std. Urin: Eiweiß und Zucker: Spur, Sediment unauffällig. Blutzucker 110 mg-%. Rachenabstrich ohne Erregernachweis. Tuberkulinproben (Moro und Mantoux 1:1000) negativ.

Röntgenbefunde: Schmaler Herzschatten, helle Lungenfelder, Knochenalter normal.

Verlauf: Nach Infusion von 140 ml physiologischer NaCl/Glucoselösung (1:1) war die Exsiccose rasch behoben. Entfieberung unter Chloramphenicol. Das *Erbrechen* hielt jedoch an, und der Allgemeinzustand blieb reduziert. Am 15. 8., um 3 Uhr nachts, wurde der Knabe von der Nachtschwester unerwartet in einem schweren *Kreislaufkollaps* aufgefunden. Er war apnoisch, kalt-cyanotisch, pulslos, mäßig exsiccotisch. Die Herztöne konnten erst auf äußere Herzmassage und Injektion von Strophosid und Coramin wieder gehört werden (Frequenz 160/min). Nach künstlicher Beatmung unter Sauerstoffzufuhr kam auch die Spontanatmung wieder in Gang. Trotz Infusion mehrerer Ampullen Noradrenalin und Angiotensin in 5%iger Fructoselösung sowie Plasma blieben die Herztöne leise. Der Blutdruck konnte nicht gemessen werden. Um 4 Uhr wurde auf eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung und Glucose (5%) (1:4) gewechselt; ca. 15 min später Injektion von 10 mg 6-Methyl-prednisolon-Na i.v. Um 5 Uhr war der Puls wieder palpabel, 20 min später konnte der Blutdruck wieder gemessen werden (70/50 mm Hg). Das bis dahin komatöse Kind wurde ansprechbar. Um 8.30 Uhr fanden sich folgende *blutchemischen* Werte: Na 116 maeq/l, K 4,6 maeq/l, Ca 9,3 mg-%, Rest-N 46 mg-%, Alkalireserve 26 Vol.-% CO_2, Gesamteiweiß 6,7 g-%.

Während der folgenden 2 Tage wurde der Patient weiterhin mit Infusionen behandelt, welche NaCl und Corticosteroide enthielten. Die Dosis der Medikamente wurde im Verlauf der nächsten 2 Wochen abgebaut: Prednison von 30 mg auf 5 mg/die per os, Aldosteron von 0,375 mg auf 0,05 mg/die i.m. und NaCl von 8 g auf 6 g/die per os.

Nach der beschriebenen Addisonkrise sistierte das Erbrechen vollkommen, und der Blutdruck stieg auf 90/65 mm Hg. Bis zum 24. 8. 1963 waren die Elektrolytwerte im Serum normalisiert. Die Pigmentationen gingen zurück. Vom 2. 9. bis 4. 9. 1963 wurden die Hormone abgesetzt und an den 2 folgenden Tagen Metopiron verabreicht, wobei wieder Anorexie und Erbrechen ohne Blutdruckabfall auftraten; K 6,9 maeq/l, EKG: spitze T-Wellen. Später ähnliche Reaktion unter ACTH. Resultate der Hormonausscheidung unter Metopiron siehe Tabelle 1.

Die weitere Substitutionstherapie gestaltete sich folgendermaßen: Prednison zunächst 5 mg/die, ab 3. 11. 1963 2,5 mg/die, ab 29. 11. 1963 1 mg/die, Percorten-M® 10 mg alle 4 Wochen, NaCl 4 g/die.

Erneute Hospitalisation zur *Kontrolluntersuchung* Ende Oktober 1963, Ende November 1963 und im Dezember 1965. Infektanfälligkeit nur noch gering (einmal Pyurie, zweimal leichte Anginen mit etwas Erbrechen). Im Juli 1964 Zunahme der Hautpigmentation ohne Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Erhöhung der Prednisondosis auf 2 mg/die und des Percorten-M® auf 10 mg alle 3 Wochen i.m.

Mit $4^2/_{12}$ Jahren war der Knabe vollkommen normal entwickelt, Gewicht 16,1 kg, Länge 101 cm. Hautpigmentationen unter Behandlung schwach, wenige Tage nach Absetzen der Hormone jedoch wieder ausgeprägter. Am 4. Tag nach Weglassen der Substitutionstherapie leichte Anorexie und Gewichtsabnahme. Die Nebennierenrindenfunktion schien sich teilweise erholt zu haben.

Tabelle 2. *Befunde bei Familie N. ACTH-Belastungen wie bei Familie G. (Tabelle 1)*

Name	Alter in Jahren	Geschlecht	Klinische Befunde	Gewicht in kg	Größe in cm	17-Ketosteroide mg/24 Std	17-Hydroxy-corticoide mg/24 Std	Eosinophile pro mm³
Vater	35	♂	chronische Hypotonie					
Mutter	33	♀	gesund					
Kinder:								
1. Verena	$7^{11}/_{12}$	♀	M.Addison	23,0	128,0	1,7	2,3	312
						ACTH 0,9	2,7	302
						↓ 1,1	2,2	322
						↓ 2,5	2,9	328
2. Rosmarie	$6^{1}/_{12}$	♀	gesund	21,0	116,5	0,8	6,5	252
						ACTH	17,4	23
						↓	23,4	38
							28,6	
3. Erna	$5^{2}/_{12}$	♀	gesund	17,7	108,0	3,3	4,1	103
						ACTH 2,7	5,3	3
						↓ 5,1	8,8	
						↓ 5,1	8,9	
4. Josef	$1^{4}/_{12}$	♂	M.Addison	11,4	82,0	0,7	1,9	268
						ACTH 0,3	1,4	246
						↓ 0,6	1,5	343
						↓ 0,9	3,0	343

Epikrise: In der Familie G. (Abb. 1 und Tabelle 1) sind von 13 Kindern 2 Mädchen im Alter von 3 bzw. $1^3/_{12}$ Jahren mit klinischen Bildern einer Nebennierenrindeninsuffizienz im Verlaufe eines Infektes plötzlich ad exitum gekommen. Ein Bruder erkrankt im 2. Lebensjahr am gleichen Leiden, wird nur mit Mühe aus einer Addisonkrise gerettet und erholt sich mit einer substitutionellen Therapie mit Corticosteroiden und NaCl.

Familie N. (Fälle 4—6) (Abb. 1, Tabelle 2 u. 3).

Mutter gesund, Vater leidet seit Jahren unter periodischen Zuständen von Müdigkeit, Schwindel und Beinschmerzen. Während der Blutentnahme Kollaps. We-

Tabelle 3. *Klinische Symptome bei Fällen 1—6*

Fall Nr.	Verstärkte Pigmentation Alter in Jahren bei Beginn		Anorexie	Asthenie Adynamie	Erbrechen	Durchfall	Polydipsie Pollakisurie	Infekte Fieber	Salzhunger	Muskelhypotonie	Blutdruck minimal in mm Hg	Verlauf
1	$2^9/_{12}$	+			+	+						†
2	1	+			+	+		+		+	80/25	†
3	1	+	—		+	+	—	+	+	+	0	lebt
4	<1	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	85/50	lebt
5	1	+	—		+	+		+				†
6	1	+	—	—	+	+	+	—	—	+	90/50	lebt

gen arterieller Hypotonie seit Jahren intermittierend mit Kreislaufstimulantien behandelt. Hautfarbe normal. 1 Std nach Belastung mit synthetischem ACTH (Synacthen® 0,5 mg i.m.) Anstieg der Plasmacorticosteroide von 8,2 auf 22,7 γ-% (normal).

Von den insgesamt 6 Kindern der Familie sind 3 an Morbus Addison erkrankt (Abb. 1); davon ist ein Mädchen (Fall 5) zu Hause ad exitum gekommen. Dieser Todesfall und das Bekanntwerden des Addisonpatienten in der Familie G. (Fall 3) führte zur klinischen Abklärung bei den Geschwistern. Dabei wurde bei 2 Kindern ein Morbus Addison entdeckt (Fälle 4 u. 6), während 2 andere klinisch gesund erscheinende auch im ACTH-Test normal reagierten (Tabelle 2). Beim zweiten Kind (Rosmarie) fielen der Insulintest und die Zunahme der Aldosteronausscheidung auf Salzentzug während 7 Tagen normal aus.

Fall 4 (Verena, geb. 14. 4. 1956):

Normale Geburt, Geburtsgewicht 3000 g. Seit dem Alter von 1 Jahr zunehmende, generalisierte Hautpigmentierung, als Kleinkind mehrere Anginen, seit 1962 blaue Lippen. Im April 1963 Fieber mit Durchfall und Cystopyelitis. Seit dieser Zeit auffallende Müdigkeit, besonders am Morgen, Bauchschmerzen, Brechreiz, gelegentlich Erbrechen. Appetit meist gut, Vorliebe für Fleischspeisen. Polyurie und Polydipsie. Keine Klärung des Zustandes durch spezialärztliche Untersuchungen. Wegen der hartnäckigen Anämie (Hämoglobin 64%) wurde vor allem an eine Methämoglobinämie gedacht.

1. Hospitalisation in Kinderklinik Aarau vom 9. 3. bis 11. 4. 1964 (J.-Nr. 373/64).

Diagnose: Idiopathischer Morbus Addison.

Eintrittsbefunde: $7^{11}/_{12}$jähriges, mageres Mädchen mit apathischem Gesichtsausdruck. Gewicht 23,0 kg, Länge 128 cm (50,75 Perzentile). Temperatur 37,3°C, Puls 84/min, Blutdruck 100/50 mm Hg. Starke Pigmentierung am ganzen Körper, haupt-

sächlich an den dorsalen Hand- und Fußflächen, in den Handlinien, über den Streckseiten der großen Gelenke und an den Mamillen sowie an der Gingiva. Schwache Entwicklung des subcutanen Fettgewebes, Muskelhypotonie bei sonst normalem neurologischem Befund. Genitale unauffällig, sekundäre Geschlechtsmerkmale fehlen.

Laborbefunde: Hämoglobin 77%, Erythrocyten 3,74 Mill./mm³, Leukocyten 7700 mit 3,5% Eosinophilen und 41% Lymphocyten. Mikrosenkung 11/25 mm, Urin sauber. Blutzucker 80 mg-%. Tuberkulinproben (Moro und Mantoux 1:1000) negativ. Blutchemie: Na 140 maeq/l, K 5,3 maeq/l, Cl 107 maeq/l, Ca 10,2 mg-%, alkalische Phosphatase 3,2 mMol.E., anorganische Phosphate 6,3 mg-%, Rest-N 18 mg-%, Alkalireserve 49 Vol.-% CO_2, Gesamteiweiß 7,7 g-%.

Kein Anstieg der Hormonausscheidung unter ACTH (Tabelle 2). Im Urin kein Nachweis von Pregnantriol, Gonadotropine weniger als 8 IE/24 Std.

Röntgenbefunde: Abdomenleeraufnahme und i.v. Pyelographie normal. Thoraxbild unauffällig. Knochenalter im Handröntgenbild: 11 Jahre (Sesambein vorhanden).

EKG: Leichte Repolarisationsstörung über dem linken Herzen.

Verlauf: Das Mädchen wurde mit Prednison (anfangs 10 mg/die, ab 1. 4. 1964 5 mg/die), Percorten-M® 15 mg alle 3 Wochen i.m. und 4 g NaCl täglich behandelt. Unter dieser Therapie rasche Gewichtszunahme und Verschwinden des Brechreizes. In wenigen Wochen wurde das Mädchen kräftiger, aktiver und fröhlicher. Die Polydipsie und Polyurie verschwanden. Bei der Spitalentlassung Pigmentierung weniger ausgeprägt, Blutdruck 105/50 mm Hg, Gewicht 25,2 kg.

Zu Hause guter Allgemeinzustand. Anfang August 1964 wurden Masern trotz Absetzen des Prednisons während 3 Tagen gut überstanden.

2. Hospitalisation vom 28. 9. bis 15. 10. 1964 (J.-Nr. 1542/64) zur Kontrolluntersuchung.

Normale Orthostasereaktion, Blutdruck 110/80 mm Hg, Rhinopharyngitis, Zahncaries.

Weitere Substitutionsbehandlung mit Prednison 7,5 mg/die, Percorten-M® 20 mg alle 3 Wochen i.m., 4 g NaCl täglich.

Bei einer Kontrolluntersuchung im April 1965 cushingoides Aussehen, Blutdruck 120/55 mm Hg; deshalb Reduktion der Prednisondosis auf 5 mg/die, Erhöhung der täglichen Kochsalzdosis auf 6 g. Nach viertägigem Absetzen der Medikamente erneuter ACTH-Test (Synacthen® 0,5 mg i.m.) mit nur minimalem Anstieg der Plasmacorticoide von 0 vor bis 0,2 γ-% 1 Std nach der Injektion. In den nächsten 6 Wochen wurde das Mädchen brauner und appetitlos, weshalb die Prednisondosis bis auf 10 mg/die erhöht wurde.

Ambulante Kontrolluntersuchung im Dezember 1965: Gewicht 28,5 kg, Länge 134 cm, Knochenalter 12 Jahre, keine sekundären Geschlechtsmerkmale. Blutdruck 110/60 mm Hg. Polyurie. Ersatz des Prednison durch Hydrocortison.

Fall 5 (Pia, geb. 1961):

Auch dieses Kind zeigte nach normaler Geburt seit Ende des 1. Lebensjahres eine starke Zunahme der Hautpigmentierung. Mit 9 Monaten Otitis media und Pharyngitis, später häufige, kurze Fieberschübe. Anfang Februar 1964 zu Hause hohes Fieber, Erbrechen und Durchfall. Am 4. Krankheitstag Fieberanstieg und plötzlicher Exitus.

Fall 6 (Josef, geb. 3. 11. 1962):

Normale Geburt und Entwicklung. Geburtsgewicht 3500 g. Im Herbst 1963 Durchfall und hohes Fieber während einer Woche. Ungefähr gleichzeitig fiel den Eltern eine verstärkte Hautpigmentation an den Knien und Vorderarmen auf, die während des Winters noch zunahm.

1. Hospitalisation in Kinderklinik Aarau vom 9. 3. bis 6. 4. 1964 (J.-Nr. 372/64).
Diagnose: Leichter, idiopathischer Morbus Addison.

Eintrittsbefunde: $1^4/_{12}$jähriges normal entwickeltes Kind. Gewicht 11,4 kg, Länge 82 cm. Afebril. Puls 110/min, Blutdruck 90/50 mm Hg. Über dem Herzen mittellautes, systolisches Geräusch, insbesondere interdigital an Händen und Füßen verstärkte Pigmentationen. Mäßige Muskelhypotonie.

Laborbefunde: Hämoglobin 73%, Erythrocyten 3,5 Mill./mm³, Leukocyten 7900 mit 4% Eosinophilen, 60% Lymphocyten. Urin o. B. Blutzucker 80 mg-%. Tuberkulinproben (Moro und Mantoux 1:1000) negativ. Blutchemie im Bereich der Norm. Unter ACTH nur leichte Zunahme der Steroidausscheidung im Urin (Tabelle 2).

Röntgenbefunde: Abdomenleerbild und Thoraxbild normal, Knochenalter $2^4/_{12}$ Jahre.

Verlauf: Behandlung mit Prednison, zunächst 5 mg/die, ab 2. 4. 1964 2 mg/die, Percorten-M® 7,5 mg alle 3 Wochen i.m., NaCl 2 g täglich. Während einer Maserninfektion Anfang August 1964 hochfebril, Erbrechen während 3—4 Tagen (in dieser Zeit ohne Prednison). Ende September 1964 Erbrechen und Durchfall.

2. Hospitalisation in Kinderklinik Aarau vom 28. 9. bis 15. 10. 1964 (J.-Nr. 1544/64) zur Kontrolluntersuchung.

Racheninfekt, leichte Hyperpigmentation. Sonst klinisch unauffällig.

Absetzen des Prednisons während 9 Tagen führte zu keinen Zeichen akuter Nebenniereninsuffizienz. Unverändertes Therapieschema (wie unter 1. Hospitalisation) bei gutem Allgemeinzustand. Ab April 1965 Prednison 1,5 mg/die, ab Juli 1965 NaCl 4 g täglich und Weglassen des Percortens.

Anläßlich einer Kontrolluntersuchung im Dezember 1965 keine Beschwerden außer Polydipsie. Guter Allgemeinzustand, Gewicht 15,0 kg, Länge 96 cm, Knochenalter ca. 3 Jahre.

Epikrise: Die Kinder der Familie N. sind Kusins zweiten Grades zu denjenigen der Familie G. (Abb. 1 und Tabelle 2). Eines ihrer Mädchen zeigt eine verstärkte Hautpigmentierung und Infektanfälligkeit; mit 3 Jahren stirbt es unerwartet an einem akuten Brechdurchfall. Bei einer achtjährigen Schwester bestehen ebenfalls deutliche, bei einem $1^4/_{12}$jährigen Bruder diskrete Zeichen eines Morbus Addison, der biochemisch bestätigt wird. Der Vater der Familie N. leidet seit Jahren an arterieller Hypotonie. Die Schwierigkeiten bei der Anspassung der hormonellen Substitutionstherapie werden beschrieben.

Diskussion

Die chronische Insuffizienz der Nebennierenrinden im Kindesalter kann auf Grund ätiologischer und pathologisch-anatomischer Kriterien eingeteilt werden.

A. Primär-chronische Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison)

1. Idiopathisch:

Generalisiert: Hypoplasie oder *Aplasie* der Nebennieren: Erste Symptome im Neugeborenen- oder Säuglingsalter [10, 37, 38, 45, 48].

Atrophie der Nebennieren: Beginn meist nach dem Säuglingsalter [6, 7, 11, 12, 13, 22, 24, 29, 33, 36, 49, 53, 55, 65].

Partiell: Primärer Hypoaldosteronismus [49]. Isolierte Synthesestörung der Glucocorticoide [51].

2. Ursache bekannt: Beidseitige Nebennierenrindenblutung (geburtstraumatisch und andere) sowie seltene wie: intrauterine Infekte, Tuberkulose, Lues, Mykosen, Neoplasmen, Amyloid, Hämochomatose und Cysten.

B. Sekundäre chronische Nebennierenrindeninsuffizienz

Hypophysäre Insuffizienz, meist kombiniert mit anderen Insuffizienzerscheinungen. — Bei Akranie mit Aplasie der Nebennieren und der Hypophyse.

C. Kombination der chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz mit anderen Erkrankungen

Hypoparathyreoidismus, evtl. mit Moniliasis [14, 26, 30, 31, 44], Schildersche Hirnsklerose [19, 23], Strumitis lymphomatosa, Adrenogenitales Syndrom [66], selten mit: Diabetes mellitus [27, 55], Hypothyreose [13], Thyreotoxikose [57], perniziöse Anämie [6, 44] und andere.

Die klinische Symptomatologie, Diagnostik, Therapie und Prognose des M. Addison im Kindesalter sollen hier nicht näher besprochen werden [3, 4, 5, 34, 60, 62, 64].

Pathologisch-anatomisch wird von gewissen, aber nicht von allen Autoren die primäre Atrophie der Nebennierenrinde von der Hypoplasie unterschieden [17]. Bei der Nebennierenrindenatrophie werden die ersten Symptome in der Regel im Kleinkindesalter oder später beobachtet. Todesfälle kommen vor dem Schulalter meistens nicht vor (Tabelle 4). Die Hypoplasien oder Aplasien der Nebennieren manifestieren sich jedoch schon im Neugeborenen- oder frühen Säuglingsalter und führen fast immer unbehandelt in den ersten Lebenstagen bis -monaten zum Tode.

Familiäres Vorkommen der chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz wurde bei mehreren der oben erwähnten Formen beschrieben. In der älteren Literatur wird mehrfach über familiären M. Addison bei Tuberkulose berichtet [9, 16, 40]. In jüngerer Zeit wurde familiär gehäuftes Auftreten von Nebenniereninsuffizienz gleichzeitig mit Hypoparathyreoidismus, mit oder ohne Moniliasis [14, 26, 56, 58] sowie bei Hirnsklerose [19, 23], bei Paraplegie [28, 46] und Thyreotoxikose [57] beschrieben.

Weitaus am häufigsten finden sich familiäre Addisonfälle jedoch bei der primären idiopathischen Insuffizienz der Nebennierenrinde infolge Atrophie oder Hypoplasie derselben. Koegel u. Mitarb. haben kürzlich aus diesen beiden familiären Gruppen 76 Fälle in 31 Familien zusammengestellt [33]. Das Geschlechtsverhältnis beträgt darin 45 männliche zu 29 weibliche Individuen. In den meisten Fällen wird nur eine Generation befallen, sechsmal kommt die Krankheit in zwei und einmal in drei Generationen vor. Der klinische Beginn der Addisonschen Erkrankung liegt bei 23 Patienten zwischen Geburt und dem Alter von

Tabelle 4. *Familiäre Fälle von idiopathischem M. Addison mit Befall von zwei und mehr Monaten (Mo.), Wochen*

Nr.	Autoren Publikationsjahr	Anzahl Geschwister total	♂	♀	M. Addison total	♂	♀	Klinischer Beginn*	Letzte Kontrolle bzw. Exitus*
	Briggs et al. (1951) [11]	2	2	—	2	2	—		
1								♂ 17 J.	17 J. †
2								♂ 12 J.	12 J.
	Smith u. Higgins (1952) [53]	4	2	2	2	2	—		
3								♂ 20 J.	20 J.
4								♂ 19 J.	19 J.
	Berlin (1952) [6]	7	5	2	2	1	1		
5								♂ 11 J.	11 J. †
6								♀ 42 J.	47 J.
	Brøchner-Mortensen (1956) [12]	3	3	—	2	2	—		
7								♂ 20 J.	20 J.
8								♂ 15 J.	21 J. †
	Bie (1956) [7]	6	3	3	3	1	2		
9								♀ 10 J.	11 J. †
10								♂ 3 J.	3 J. †
11								♀ 6 J.	8 J. †
	Hewitt (1957) [29]	4	2	2	2	—	2		
12								♀ 53 J.	53 J.
13								♀ 61 J.	62 J. †
	de Cock et al. (1957) [13]	7	3	4	2	1	1		
14								♀ 33 J.	36 J. †
15								♂ ? J.	? J. †
	Meakin et al. (1959) [36]	8	4	4	2	2	—		
16								♂ 7 J.	10 J.
17								♂ 3 J.	6 J.
	Mitchell u. Rhaney (1959) [38]	2	2	—	2	2	—		
18								♂ 3 Wo.	2 Mo. †
19								♂ 3 Wo.	$5^6/_{12}$ J.
	Mozziconacci et al. (1960) [42]	6	5	1	2	2	—		
20								♂ Geburt	11 J.
21								♂ Geburt	6 J. †
	Fournier (1960) [22]	5	2	3	2	1	1		
22								♂ 5 J.	$5^6/_{12}$ J.
23								♀ $5^6/_{12}$ J.	$5^6/_{12}$ J.

*Individuen in der gleichen Generation (Atrophie der Nebennierenrinde). * Alter in Jahren (J.), (Wo.) und Tagen (Tg.)*

Pathologische Anatomie der Nebennieren	Pathologisch-biologische Funktionstests	Übrige Familie	Bemerkungen
Atrophie	+		Kryptorchismus
	+ +		Salzentzug: keine Krise
Atrophie	+	5 Geschwister und Vater hyperpigmentiert	Megaloblastäre Anämie
fehlend	+	2 Onkel mütterlicherseits M. Addison (einer mit Tbc)	
Atrophie fehlend Atrophie	+ + +		Großwuchs Großwuchs
Atrophie	+ +	1 Bruder mit Tbc, 1 Bruder mit Diabetes	
Atrophie fehlend	 +	1 Kusine mit M. Addison	Hypothyreose bei Nr. 14
	+ +	1 Großmutter mütterlicherseits hyperpigmentiert	
Hypoplasie	 +		Mutter mit Moniliasis
fehlend	+	1 Großmutter und 1 Tante hyperpigmentiert	
	+ +	Pigmentierte Familienmitglieder	

Tabelle 4

Nr.	Autoren Publikationsjahr	Anzahl Geschwister total	♂	♀	M. Addison total	♂	♀	Klinischer Beginn*	Letzte Kontrolle bzw. Exitus*
	Stempfel u. Engel (1960) [54]	3	—	2	2	2	—		
24								♂ Geburt	1 Tg. †
25								♂ 1 Wo.	4 J.
	Royer et al. (1961) [49]	3	2	1	2	1	1		
26								♂ Geburt	$1^{10}/_{12}$ J.
27								♀ Geburt	1 J.
	Gambaro (1962) [24]	3	2	1	3	2	1		
28								♂ Geburt	8 J.
29								♂ Geburt	6 J.
30								♀ Geburt	3 J.
	Sunder et al. (1965) [55]	13	8	5	4	2	2		
31								♀ 35 J.	53 J.
32								♀ 18 J.	23 J. †
33								♂ 46 J.	63 J.
34								♂ 12 J.	17 J. †
	Williams u. Freeman (1965) [65]	5	3	2	3	1	2		
35								♂ 9 J.	10 J.
36								♀ 5 J.	$6^{6}/_{12}$ J.
37								♀ $2^{8}/_{12}$ J.	$2^{8}/_{12}$ J.
	Koegel et al. (1966) [33]	7	6	1	5	5	—		
38								♂ 7 J.	12 J.
39								♂ Geburt	16 J.
40								♂ 16 J.	19 J.
41								♂ 3 J.	3 J.
42								♂ 7 J.	7 J. †
	Eigene Fälle (1966) Familie G.	13	3	10	3	1	2		
43								♀ 3 J.	3 J. †
44								♀ 9 Mo.	$1^{3}/_{12}$ J. †
45								♂ 1 J.	4 J.
	Familie N.	6	1	5	3	1	2		
46								♀ 1 J.	3 J. †
47								♀ 1 J.	8 J.
48								♂ 1 J.	3 J.

2 Jahren, bei 20 Patienten zwischen 2 und 10 Jahren und beim Rest darüber. Bei 50 Fällen besteht eine schwere corticale Insuffizienz auch außerhalb von Stress-Situationen, bei 5 Patienten ist die mineralocorticoide oder die glucocorticoide Funktion isoliert betroffen.

(Fortsetzung)

Pathologische Anatomie der Nebennieren	Pathologisch-biologische Funktionstests	Übrige Familie	Bemerkungen
Aplasie	+		
	+		Anfangs isolierter Hypoaldosteronismus
	+		
	+	Mutter mit M. Addison, Vater und Onkel hyperpigmentiert	
	+		
	+		Diabetes mellitus
fehlend			
fehlend	+		
	+	Eltern Kusins zweiten Grades	
	+		Isolierter Glucocorticoidausfall
	+		
	+		
	+		
	+		
fehlend	+		
fehlend		2 Kusins von Fam. G. und N. sowie entferntere Verwandte mit M. Addison	
fehlend			
	+		
fehlend			
	+		
	+		

In der Folge beschränken wir uns auf jene Fälle von familiärem M. Addison, bei denen eine *primäre idiopathische, globale Insuffizienz* der Nebennierenrinden infolge *Atrophie* derselben vorliegt, *ohne* Assoziation mit anderen Erkrankungen (Tabelle 4). Dabei kann in manchen Fällen,

wie bei unseren Familien N. und G., die primäre corticale Atrophie nicht bewiesen, aber aus dem protrahierten Verlauf vermutet werden. Zur Erleichterung der genetischen Analyse haben wir in Tabelle 4 nur jene Familien aufgeführt, wo die Erkrankung bei mindestens zwei Individuen derselben Generation vorkam und die Diagnose bei mindestens einem Fall pathologisch-anatomisch oder biochemisch erhärtet wurde. Weggelassen sind Einzelfälle in verschiedenen Generationen derselben Familie [29, 59] und solche Fälle, wo über die Anzahl der gesunden Geschwister keine genügenden Angaben vorhanden sind [18, 43, 51, 52]. Die familiär vorkommenden *Hypoplasien und Aplasien* der Nebennieren [37, 41, 48] sind in Tabelle 4 nicht enthalten, da sie, wie erwähnt, pathologisch-anatomisch und insbesondere im Verlauf eine besondere nosologische Einheit darzustellen scheinen; nur die beiden Familien von Stempfel u. Engel [54] sowie Mitchell [38] mit Nebennierenaplasie bzw. Hypoplasie wurden berücksichtigt, da bei ihnen je ein Kind das Säuglingsalter überlebte; es handelt sich demnach nicht um die übliche frühletale Form der Nebennierenhypo- bzw. -aplasie. Ferner haben wir eine Reihe früherer Beobachtungen von scheinbar nicht tuberkulösem M. Addison in unsere Zusammenstellung nicht einbezogen, weil die Diagnose nur auf klinischen Kriterien beruht und damit nicht gesichert ist [2, 15, 21, 35 (Fälle Nr. 24, 46, 347) 50, 61].

Die Analyse der in Tabelle 4 aufgeführten Fälle ergibt folgendes Bild: Die 19 Familien hatten insgesamt 107 Kinder, 61 Knaben und 46 Mädchen. Von diesen Kindern waren 48 (45%) an M. Addison, erkrankt nämlich 29 Knaben und 19 Mädchen. Vergleicht man die Geschlechtsrate der Kranken mit dem *Geschlechtsverhältnis* aller Kinder, so ergibt sich ein nicht signifikantes Überwiegen der Knaben ($\chi^2 = 1{,}05$, $P = 0{,}25 - 0{,}5$).

Die *ersten klinischen Symptome* treten zwischen 9 Monaten und 61 Jahren auf, im Durchschnitt mit $11^1/_{12}$ Jahren. Bei 11 Fällen bestanden schon bei Geburt gewisse Addisonzeichen, doch wurden diese Kinder mit Ausnahme eines Falles (Fall 2 in Familie G.) mehrere Jahre alt oder sogar erwachsen.

Bei Geschwistern beginnt das Leiden häufig ungefähr zum gleichen Zeitpunkt und manifestiert sich in ähnlicher Weise. Mehrmals wurde die Krankheit nicht nur in der gleichen Generation, sondern auch in der *Aszendenz* [12, 13, 24, 33, 39, 59] gefunden, im Gegensatz zum adrenogenitalen Syndrom [47]. Das konkordante Vorkommen des M. Addison bei eineiigen *Zwillingen* [41, 52, 57] ist ein wesentlicher Punkt für das Vorliegen eines Erbfaktors.

In Tabelle 5 ist die tatsächlich beobachtete Anzahl derjenigen der erwarteten Anzahl der kranken Kinder gegenübergestellt. Da in unserer Zusammenstellung nur solche Familien mit mindestens zwei kranken Kinder aufgenommen sind, wurde die Anzahl der erwarteten kranken

Kinder für die verschieden großen Familien berechnet nach der abgeschnittenen Verteilung: $(3/4 + 1/4)^n$ (n = Kinderzahl) *abzüglich* $3/4^n$ und $(3/4^{n-1} \cdot 1/4)$. Für diese Berechnung wurden ein autosomal recessiver Erbgang und alle Drei- bis Siebenkindfamilien berücksichtigt. Die erwarteten und die tatsächlich beobachteten Werte stimmen annähernd

Tabelle 5

Kindfamilien	Beobachtete Anzahl			Erwartete Anzahl
	Anzahl Familien	Kinder total	Kinder krank	kranke Kinder
Dreikindfamilien	4	12	9	8,4
Vierkindfamilien	2	8	4	4,4
Fünfkindfamilien	2	10	5	4,7
Sechskindfamilien	3	18	8	8,6
Siebenkindfamilien	3	21	9	7,8
Total	14	69	35	33,9

überein[2] (Tabelle 5). Bei Betrachtung von Tabelle 5, der einzelnen Stammbäume und des Verhältnisses zwischen gesunden und kranken Individuen scheint ein *autosomalrecessiver Erbgang* wahrscheinlich.

Im Fall Koegel u. Mitarb. [33] ist das Geschlechtsverhältnis von kranken zu gesunden Kindern jedoch 1 oder größer, so daß dort an einen autosomal-dominanten Erbgang gedacht werden muß.

In der Verwandtschaft der beschriebenen zwei Familien sind weitere 12 Glieder an einem manifesten oder latenten M. Addison erkrankt und teilweise daran gestorben. Ferner leiden drei Männer (Vater der Familie N. und zwei Onkel väterlicherseits der Kinder von Familie G.) an chronischer arterieller Hypotonie, bei einem der letzteren ergab die ACTH-Belastung einen verminderten Anstieg der Plasmacorticoide von 17,0 auf 19,8 γ-% 1 Std nach Injektion von 0,5 mg Synacthen® i.m. Bei anderen Sippengliedern, die an latenter Nebenniereninsuffizienz [25] leiden und bei einem gesunden Kind wurde außerdem eine erhöhte ACTH-Konzentration im Plasma gefunden [20]. Es bestehen in dieser Sippschaft deshalb alle Übergänge von der schweren zur leichten, nur in Ausnahmesituationen sich manifestierenden Nebenniereninsuffizienz.

Ob es sich bei den Fällen von manifestem M. Addison um Homozygote und bei den weniger schwer erkrankten, biochemisch nicht sicher faßbaren um Heterozygote handelt, kann nicht entschieden werden. Eine wechselnde Genpenetranz könnte die verschiedene Ausprägung des Leidens in unserer Sippschaft ebenfalls erklären. Zur weiteren Abklärung dieser Fragen ist vor allem eine genauere klinische Erfassung und sensiblere Funktionsdiagnostik der Nebennieren erforderlich. Unsere genetischen Untersuchungen werden in dieser Richtung weitergeführt.

[2] Herrn Privatdozent Dr. med. G. Stalder, Universitäts-Kinderklinik, Basel. danken wir für die rechnerische Auswertung des genetischen Materials.

Zusammenfassung

Beschreibung von je drei Kindern mit idiopathischem M. Addison in zwei Familien, die als Kusins zweiten Grades miteinander verwandt sind. Literaturübersicht der bekannten familiären Fälle von primär chronisch-idiopathischer Nebennierenrindeninsuffizienz. Genetische Analyse des uns bekannten Materials. In der Mehrzahl der Fälle scheint der Erbgang autosomal-recessiv zu sein.

Summary

Description of six children in two families (three in each) with idiopathic Addisons disease, related as second cousins. Information about published familial cases of chronic idiopathic insufficiency of adrenal glands. In most of the cases heredity seems to be of the autosomale-recessive type.

Literatur

[1] Anderson, J. R., R. B. Goudie, G. C. Gray, and G. C. Timbury: Auto-antibodies in Addison's disease. Lancet **1957/I**, 1123.

[2] Andrewes, F. W.: Two cases of tuberculosis with unusual pigmentation of the skin and deposit in the suprarenals. St. Bart. Hosp. Rep. **27**, 109 (1891).

[3] Bamatter, F.: Hypocorticisme primitif. Cours d'endocrinologie infantile, Genève 1958 (Ed. Centre internat. Enfance, Paris 1959).

[4] Battistini, A., e F. Carmine: Il Morbo di Addison nel bambino. Lattante **34**, 109 (1963).

[5] Baumann, Th.: Funktion und Erkrankung der Nebenniere im Kindesalter. Dtsch. Ges. inn. Med. **50**, 178 (1938).

[6] Berlin, R.: Addison's disease: familial incidence and occurence in association with pernicious anemia. Acta med. scand. **144**, 1 (1952).

[7] Bie, J.: Morbus Addisonii hos børn (Addison's disease in 2 siblings). Nord. Med. **55**, 193 (1956).

[8] Blizzard, R. M., R. W. Chandler, M. A. Kyle, and W. Hung: Adrenal antibodies in Addison's disease. Lancet **1962/II**, 901.

[9] Borghini, G.: Morbo di Addison familiare. G. Clin. med. **18**, 1435 (1937).

[10] Boyd, J. F., and A. M. Macdonald: Adrenocortical hypoplasia in siblings. Arch. Dis. Childh. **35**, 561 (1960).

[11] Briggs, J. N., J. F. Goodwin, and A. Wilson: Addison's disease occurring in two brothers. Brit. med. J. **1951/I**, 115.

[12] Brochner-Mortensen, K.: Familial occurrence of Addison's disease. Acta med. scand. **156**, 205 (1956).

[13] de Cock, J., J. de Graeff, D. Smeenk u. A. Querido: Chronische primaire bijnierinsufficientie. Ned. T. Geneesk. **101**, 2426 (1957).

[14] Craig, J. M., L. H. Schiff, and J. E. Boone: Chronic moniliasis associated with Addison's disease. Amer. J. Dis. Child. **89**, 669 (1955).

[15] Croom, D. H.: Addisonism as a family disease. Lancet **1909/I**, 603.

[16] Curschmann, H.: Über familiären Morbus Addison und Addisonismus. Wien. med. Wschr. **90**, 327 (1940).

[17] Dhom, G.: Die Nebennierenrinde im Kindesalter. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.

[18] Fahr, T., u. F. Reiche: Zur Frage des Morbus Addison. Frankfurt. Z. Path. **22**, 231 (1919).

[19] Fanconi, A., A. Prader, W. Isler, F. Luethy u. R. Siebenmann: Morbus Addison mit Hirnsklerose im Kindesalter. Ein hereditäres Syndrom mit X-chromosomaler Vererbung? Helv. paediat. Acta **18**, 480 (1963).
[20] Felber, J. P.: Détermination de l'ACTH par une méthode radioimmunologique. Sympos. radioakt. Isotope, Bad Gastein 1964.
[21] Fleming, R. A., and J. Miller: A family with Addison's disease. Brit. med. J. **1900/I**, 1014.
[22] Fournier, P.: La maladie d'Addison chez l'enfant (à propos de 5 observations compartant 2 cas familiaux). Thèse (Lyon) 253 (1960).
[23] Gagnon, J., et R. Leblanc: Sclérose cérébrale diffuse avec mélanodermie et atrophie surrénale. Un. méd. Can. **88**, 392 (1959).
[24] Gambaro, C.: Iposurrenalismo familiare. Pediat. int. (Roma) **12**, 335 (1962).
[25] de Gennes, L., H. Bricaire et L. Moreau: Les insuffisances surrénales infracliniques ou frustes. Presse méd. **67**, 619 (1959).
[26] di George, A. M., and K. Paschkis: The syndrome of Addison's disease, hypoparathyroidism an superficial moniliasis. Amer. J. Dis. Child. **94**, 476 (1957).
[27] Gittler, R. D., S. S. Fajans, and J. W. Conn: Coexistance of Addison's disease and diabetes mellitus. J. clin. Endocr. **19**, 797 (1959).
[28] Harris-Jones, J. N., and P. G. F. Nixon: Familial Addison's disease with spastic paraplegia. J. clin. Endocr. **15**, 739 (1955).
[29] Hewitt, P. H.: Addison's disease occurring in sisters. Brit. med. J. **1957/II**, 1530.
[30] Hiekkala, H.: Idiopathic hypoparathyroidism, adrenal insufficiency and moniliasis in children. Ann. Pediat. Fenn. **10**, 213 (1964).
[31] Hung, W., C. J. Migeon, and R. H. Parrott: A possible autoimmune basis for Addison's disease in three siblings, one with idiopathic hypoparathyreoidism, pernicious anemia and superficial moniliasis. New Engl. J. Med. **269**, 658 (1963).
[32] Jaudon, J. C.: Addison's disease in children. J. Pediat. **28**, 737 (1946).
[33] Koegel, R., J. de Haller, F. Bamatter et A. F. Muller: Maladie d'Addison familiale. Helv. paediat. Acta (im Druck).
[34] Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion, S. 302 ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
[35] Lewin, G.: Über den Morbus Addison. Charité-Ann. **17**, 536 (1892).
[36] Meakin, J. W., D. H. Nelson, and C. W. Thorn: Addison's disease in two brothers. J. clin. Endocr. **19**, 726 (1959).
[37] Mitchell, R. G., and K. Rhaney: Congenital adrenal hypoplasia in siblings. Lancet **1959/I**, 488.
[38] — and K. Rhaney: Congenital adrenal hypoplasia. Lancet **1963/II**, 1065.
[39] Moehlig, R. C.: Addison's disease followed for nine years: case report with autopsy. J. clin. Endocr. **7**, 134 (1947).
[40] Morabito, F.: Sul morbo di Addison e le sue forme fruste nell'infanzia. Pediatria (Napoli) **35**, 969 (1927).
[41] Mosier, H. D.: Hypoplasia of the pituitary and adrenal cortex. J. Pediat. **48**, 633 (1956).
[42] Mozziconacci, P., J. L'Hirondel, F. Girard et C. Attal: Maladie d'Addison familiale avec insuffisance surrenale dissociée. Sem. Hôp. Paris **36**, 1529 (1960).
[43] Neumann, J.: Zur Addison'schen Krankheit. Münch. med. Wschr. **63**, 488 (1916).
[44] Quinto, M. G., S. L. Leikin, and W. Hung: Pernicious anemia in a young girl associated with idiopathic hypoparathyreoidism, familial Addison's disease and moniliasis. J. Pediat. **64**, 241 (1964).
[45] Patzer, T.: Wrodzona hipplazza hadnerczy u niemowlat do lat. Pediat. pol. **39**, 327 (1964).

[46] Penman, R. W. B.: Addison's disease in association with spastic paraplegia. Brit. Med. J. **1960/I**, 402.

[47] Prader, A., G. J. P. A. Anders u. M. Habich: Zur Genetik des kongenitalen, adrenogenitalen Syndroms. Helv. paediat. Acta **17**, 271 (1962).

[48] Roselli, A., and L. T. Barbosa: Congenital hypoplasia of the adrenal glands. Report of two cases in sisters with necropsy. Pediatrics **35**, 70 (1965).

[49] Royer, P., H. Lestradet, C. H. de Menibus et G. Vermeil: Hypoaldostéronisme familial chronique à début néonatal. Sem. Hôp. Paris **37**, 901 (1961).

[50] Schwab, L. W.: Addison's disease, two cases in one family. J. Amer. med. Ass. **30**, 708 (1898).

[51] Shepard, T. H., B. H. Landing, and D. G. Mason: Familial Addison's disease. Amer. J. Dis. Child. **97**, 154 (1959).

[52] Smith, M. E., J. Cough, and O. P. Galpin: Addison's disease in identical twins. Brit. Med. J. **1963/II**, 1316.

[53] Smith, T. W., and A. R. Higgins: Addison's disease in two brother with serum hepatitis in one. Milit. Surg. **110**, 180 (1952).

[54] Stempfel, R. S., and F. L. Engel: A congenital, familial syndrome of adrenocortical insufficiency without hypoaldosteronism. J. Pediat. **57**, 443 (1960).

[55] Sunder, J. H., J. V. Bonessi, W. R. Balash, and T. S. Danowski: Addison's disease in relation to diabetes mellitus. New Engl. J. Med. **272**, 818 (1965).

[56] Sutphin, A., F. Albright, and D. J. Maccune: Five cases (three in siblings) of idiopathic hypoparathyroidism associated with moniliasis. J. clin. Endocr. **3**, 625 (1943).

[57] Symonds, C. P.: Familial incidence of Addison's disease. Brit. med. J. **1958/I**, 100.

[58] Talbot, N. B., E. H. Sobel, J. W. Macarthur, and J. D. Crawford: Functional endocrinology from birth to adolescence. Cambridge (Mass.): Harvard University Press 1952.

[59] Toccafondi, R., e A. Borghi: Morbo di Addison familiare (Iposurrenalismo cronico „parzialmente compensato" insoste in padre e figlio dopo l'influenza asiatica). Acta Genet. med. (Roma) **11**, 407 (1962).

[60] Turpin, R., J. Lafourcade, R. Gorin, B. Caille, J. Terris, A. Defranoux, C. Salama et G. Normand: L'atrophie corticosurrénale de l'enfant. Sem. Hôp. Paris **37**, 2123 (1961).

[61] Wakefield, E. G., and E. E. Smith: Addison's disease, suprarenalopathies, sclerosis of the glands of internal secretion. Amer. J. med. Sci. **174**, 343 (1927).

[62] Welch, R. G.: Addison's disease in a nine year old girl. Brit. med. J. **1957/I**, 980.

[63] Whitaker, J., B. H. Landing, V. M. Esselborn, and R. R. Williams: The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyreoidism and superficial moniliasis. J. clin. Endocr. **16**, 1374 (1956).

[64] Williams, A., and M. J. Robinson: Addison's disease in infancy. Arch. Dis. Childh. **31**, 265 (1956).

[65] Williams, H. E., and M. Freeman: Primary familial Addison's disease. Aust. paediat. J. **1**, 93 (1965).

[66] Wolff, S.: Female pseudohermaphroditism with adrenocortical failure in identical twins. Arch. Dis. Childh. **29**, 132 (1954).

Priv.-Doz. Dr. med. Th. Baumann
Kantonale Kinderklinik
CH 5000 Aarau (Schweiz)

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.

Lebenslauf

Fritz Nöthiger von Strengelbach AG

Ich wurde am 2. Juli 1937 in Aarau geboren. Gemeinde- und Bezirksschule in Staufen bzw. Lenzburg besuchte ich von 1944 bis 1953. Im Frühjahr 1957 erfolgte die Maturität an der Kantonsschule Aarau. Anschließend studierte ich an der Universität Zürich Medizin, wo ich 1963 das Staatsexamen bestand. Seit Januar 1964 bin ich Assistent an der Chirurgischen Klinik des Kantonsspitals Aarau, wobei diese Zeit durch einen halbjährigen Aufenthalt als Ferienvertreter an der Medizinischen Universitätsklinik Zürich unterbrochen wurde.

Mein Dank gilt insbesondere den Herren Dr. med. K. Schärer, Oberarzt und PD Dr. med. Th. Baumann, Kinderklinik, Kantonsspital Aarau, für ihre wertvolle Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit. Im weiteren danke ich Herrn PD Dr. med. G. Stalder, Universitäts-Kinderklinik Basel, für die Auswertung des genetischen Materials.